

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H. B. Wuermeling

Untersuchungen über einen Zusammen-
hang zwischen der Paraoxonase-Aktivität
des menschlichen Serums
und der Blutgruppe A

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rolf Zimmer
aus Heidelberg

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H. B. Wuermeling

Untersuchungen über einen Zusammen- hang zwischen der Paraoxonase-Aktivität des menschlichen Serums und der Blutgruppe A

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rolf Zimmer
aus Heidelberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

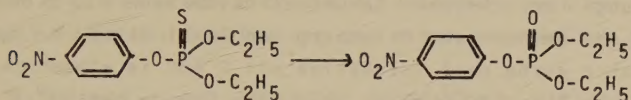
Tag der mündlichen Prüfung: 26. Mai 1975

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Problemstellung	6
III. Experimentelle Untersuchungen	
1) Versuchsanordnung	7
2) Versuchsergebnisse	9
3) Auswertung	15
IV. Diskussion und Zusammenfassung	17
V. Literaturverzeichnis	18

I. Einleitung

Im Warmblüterorganismus entsteht aus E 605 (0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-Thiophosphat) durch Austausch von Schwefel gegen Sauerstoff E 600 (0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-phosphat).



Die stark giftige Wirkung dieses Alkylphosphates beruht in vivo zum großen Teil auf einer irreversiblen Hemmung der Acetylcholin-esterase. Es kommt dabei zu einer Anhäufung von freiem Acetylcholin und zu einer Dauerdepolarisation der postsynaptischen Muskelmembran. Zur Darstellung der Toxizität von Alkylphosphaten wird oft die molare Konzentration an Wirkstoff angegeben, die in der Lage ist, die Aktivität von Cholinesterasen auf die Hälfte zu erniedrigen (I_{50}).

Dieser Wert ist von der Art der Cholinesterase sowie auch den Versuchsbedingungen abhängig.

Für E 600 (0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-phosphat) und Serumcholinesterasen sind in der Literatur Werte entsprechend Tabelle I aufgeführt.

Tabelle I

I_{50} - Werte für Serumcholinesterasen verschiedener Herkunft
(aus der Literatur)

Herkunft des Serums	I_{50}	Autor	
?	$1,4 \times 10^{-7}$	Schrader	(1963)
Pferd	$1,4 \times 10^{-7}$	Heath	(1961)
Ratte	$2,63 \times 10^{-8}$	Heath	(1961)
?	$1,26 \times 10^{-7}$	Heath	(1961)
Mensch	$0,87 \times 10^{-8}$	Rosival u.Mitarb.	(1959)

GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und LINDORF (1969) sowie GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, RABAST und LINDORF (1969) stellten Unterschiede in der Vergiftbarkeit menschlicher Serumcholinesterasen mit dem Alkylphosphat E 600 (0,0-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat) fest. Bei Untersuchungen menschlicher Serumcholinesterasen mit E 600 in vitro nach der Methode von Friedberg und Sakai (1958) in der Warburg-Apparatur wurde nach Inkubation mit E 600 in einer Konzentration von $1,6 \times 10^{-7}$ molar über eine Stunde bei 37°C in allen Fällen eine völlige Vergiftung der Acetylcholin spaltenden Serumfermente festgestellt.

Bei Messung der Cholinesteraseaktivität von menschlichen Seren nicht verwandter Personen nach Inkubation von E 600 in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration fanden sie unabhängig von der Ausgangsaktivität eine Aufteilung in drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Restaktivität (siehe Tabelle II).

Tabelle II

Serumcholinesterase-Restaktivität in Prozent der Normalaktivität von 192 menschlichen Seren nach Vergiftung mit Paraoxon ($3,2 \times 10^{-8}$ molar), und Aufteilung in drei Gruppen nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, LINDORF, PETENYI, FLOGEL, FISCHER und HILLER (1972).

n	o/o	Gruppe	<u>Cholinesterase-Restaktivität</u>	
			gemessene Werte	mittlere Restaktivität mit Standardabweichung
128	66,6	I	0,0- 6,0	$2,5 \pm 1,1$
46	24,0	II	12,0-22,0	$17,2 \pm 2,2$
18	9,4	III	30,0-55,0	$39,6 \pm 5,1$

Die gefundenen Unterschiede in der Restaktivität der Serum-Cholinesterasen nach Inkubation in vitro mit E 600 (0,0-Diäthyl-0-(p-nitrophenyl)-phosphat) in bestimmter Konzentration, warfen eine Reihe von Fragen auf, besonders nach den Ursachen, der Verteilung in der Bevölkerung und einer eventuellen genetischen Bedingtheit.

Wie GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, BAUMGARTNER, PETENYI, BURGIS, LINDORF und METZNER (1972) bei 50 Versuchspersonen zeigten, besteht zwischen Serumcholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 und der Aktivität der Serum-Arylesterase (Paraoxonase, E.C.3.1.1.2.) eine hochsignifikante Korrelation, derart, daß eine hohe Cholinesterase-Restaktivität einer hohen Paraoxonase-Aktivität entspricht.

Die Unterschiede in der Serumcholinesterasen-Restaktivität sind demnach wohl auf unterschiedliche Serumparaoxonase-Aktivitäten zurückzuführen. Für die experimentellen Untersuchungen bedeutet dies, daß unterschiedliche Restaktivitäten der Cholinesterasen als empfindliches Indikatorsystem für die verbleibende E-600-Konzentration und damit für die jeweilige Paraoxonasenaktivität dienen.

Nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, PETENYI, FLOGEL, BURGIS, DIETZEL, METZNER, NIRSCHL und RENNER ist die menschliche Serum-Paraoxonase ein Enzym von hoher Substratspezifität, das schon auf geringfügige Veränderungen am Substratmolekül reagiert. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, LINDORF, PETENYI, FLOGEL, FISCHER und HILLER haben gezeigt, daß die menschliche Serum-Paraoxonase einen Polymorphismus aufweist. Untersuchungen an 35 Familien mit 52 Kindern ergaben, daß dieser möglicherweise genetisch determiniert ist und einem einfachen Zwei-Allele-Modell folgt.

II. Problemstellung

Unter der Blutgruppe im ABO - System Landsteiners versteht man erbare Erythrozyteneigenschaften, die in Form des Ein-Gen-Drei-Allel-Systems nach den Mendelschen Regeln vererbt werden. Das bedeutet, daß sich die Blutgruppe im Laufe des Lebens nicht ändert, sie wird nicht durch Klima, äußere Ursachen oder Krankheit beeinflusst.

Da der Paraoxonase - Typus des menschlichen Serums ebenfalls genetisch determiniert zu sein scheint, (wie GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, LINDORF, PETENYI, FLOGEL; FISCHER und HILLER an 35 Familien mit 52 Kindern feststellten) soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Paraoxonase-Aktivität und der Blutgruppe A besteht.

Bei 70 Personen der Blutgruppe A, (48 Männer und 22 Frauen Zufallsauswahl, Blutspender der Erlanger Blutbank) wurde der Paraoxonase - Typus über die Serumcholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration bestimmt und geprüft, ob eine signifikante Häufung eines Typus bei der Blutgruppe A anzutreffen ist. Als Substrat wurde Butyrylcholinjodid verwendet (Obiri, 1973).

III. Experimentelle Untersuchungen

1. Versuchsanordnung

Methodik zur Messung der Serum-Cholinesteraseaktivität mit Butyrylcholinjodid als Substrat (in der Warburg-Apparatur).

Als Probanden wurden gesunde, nicht verwandte Personen, im Alter zwischen 20 und 67 Jahren gewählt. Die 48 Männer und 22 Frauen setzten sich aus Blutspenden der Erlanger Blutbank und aus persönlichen Bekannten zusammen.

a) Gewinnung des Serums

Ihnen wurde 10 ml Blut entnommen, das etwa 1/2 Stunde nach der Entnahme 15 min bei 1600 U/min zentrifugiert wurde, wobei das überstehende Serum nicht hämolytisch werden durfte. Das erhaltene Serum wurde sofort abgetrennt und spätestens nach zwei Tagen die Messungen durchgeführt.

b) Angewandtes Meßverfahren

Die Serum-Cholinesteraseaktivität wurde in einer Warburg-Apparatur Typ V 85 der Firma Braun, Melsungen, mit der manometrischen Methode von AMMON (1934) in der Modifikation von FRIEDBERG und SAKAI (1958), jedoch bei einem pH-Wert von 7,2 bestimmt. Die Bedingungen der Inkubation mit E 600 wurden auf die nachfolgende Aktivitätsmessung abgestimmt.

c) Inkubation mit E 600 (Paraoxon)

Für die Vergiftung des Fermentes wurde 1 μ l E 600 auf 90 ml H_2O gegeben. Je 10 μ l dieser Lösung wurden dann zu 13,5 ml der als Verdünnungslösung für das Serum verwendeten Salzlösung, gebracht. Diese Verdünnungslösung war eine Mischung aus 10 Teilen einer 0,9 %-igen NaCl-Lösung und 3 Teilen einer 1,26 %-igen $NaHCO_3$ -Lösung. Vor Gebrauch wurde sie mit einem Gasgemisch aus 5 % CO_2 und 95 % N_2 durchströmt.

Zur Vergiftung wurden 0,15 ml Serum mit 1,35 ml der E 600-haltigen Verdünnungslösung verdünnt. Die E 600-Konzentration im Inkubationsansatz war $c = 3,2 \times 10^{-8}$ molar.

Die Ansätze wurden sofort in ein Wasserbad von 37°C gebracht. Von den Inkubationsansätzen wurden je 0,5 ml in die Anhangsbirne eines Warburggefäßes gegeben, das im Hauptraum 1,5 ml einer 0,546 %-igen wässrigen Lösung von Butyrylcholinjodid enthielt. Die Warburggefäße wurden nun an Manometer angeschlossen. Nach 20 min wurden alle Manometer mit einem Gasgemisch aus 5 % CO_2 und 95 % N_2 begast. Nach dem Begasen wurde noch so lange bei 37°C inkubiert, daß eine Gesamt-Inkubationszeit von 60 min erreicht war. Der pH-Wert lag während der Inkubation etwa bei 7,7 (SOLLMANN, 1964).

d) Messung der Cholinesteraseaktivität

Nach beendeter Inkubation wurde die Serumverdünnung der Anhangsbirne in den Hauptraum der Warburggefäße gekippt. Der pH-Wert lag nun bei 7,2 (SOLLMANN, 1964).

Es wurde bei geöffneten Hähnen 3 min geschüttelt (Schüttelfrequenz 100/min) und anschließend die Manometerhähne geschlossen. Der Manometerstand wurde sodann nach 15 und 30 min abgelesen.

Die Seren wurden in Doppelbestimmungen mit und ohne E 600 bei Verwendung von Butyrylcholinjodid als Substrat auf ihre Restaktivität getestet. Zur Kontrolle liefen je Versuch zwei Leerwerte mit, in welchen die Anhangsbirne des Kölbchens nur Verdünnungslösung enthielt, wodurch die Eigenhydrolyse des Substrates erfaßt wurde.

Diese Doppelbestimmungen wurden zweimal durchgeführt, sodaß in zwei Versuchsabläufen drei Seren mit jeweils insgesamt vier Leerwerten, vier unvergifteten und vier vergifteten Ansätzen auf ihre Restaktivität geprüft wurden.

Die 30 min-Werte der Doppelmessung wurden mit den entsprechenden Manometerkonstanten (SOLLMANN, 1964) multipliziert. Ebenso wurde der Leerwert errechnet. Sodann wurde das arithmetische Mittel beider Wertepaare gebildet und der Leerwert von der Fermentmessung abgezogen. Auf die gleiche Weise wurde der zweite Versuchslauf ausgewertet und aus beiden Ergebnissen wiederum das arithmetische Mittel gebildet.

Die Angabe der Aktivität erfolgt in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$ bezogen auf 0,15 ml Serum.

2. Versuchsergebnisse

Die an den Personen gewonnenen Versuchsergebnisse geordnet nach zunehmender Cholinesterase-Restaktivität sowie die über die Blutbank bzw. auf Grund eigener Bestimmungen gesicherten Blutgruppen sind in Tabelle III zusammengestellt und in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Tabelle III

Versuchsergebnisse der Messungen der Serum-Cholinesterase-Aktivität mit dem Substrat Butyrylcholinjodid ohne und mit Vergiftung mit E 600 bei 70 Versuchspersonen.

Versuchspersonen	Alter	Blutgruppe Rhesus- Faktor	Mittelwert der Restaktivität in % der Normal- aktivität nach Vergiftung	Normalaktivität der untersuchten Seren in $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min}$
------------------	-------	---------------------------------	---	---

Niedriger Typ = Gruppe I

Männer

1. Georg Rudel	40	A pos.	0,06	219
2. Willy Koegst	27	A pos.	0,15	274
3. Peter Schenkel	29	A pos.	0,34	217
4. Heinz Groß	37	A pos.	0,44	162

5. Lothar Hamm	26	A pos.	0,67	161
6. Klaus Kramer	27	A pos.	0,79	166
7. Erhard Peschke	37	A pos.	0,18	174
8. Ernst Mehrer		A neg.	1,23	209
9. Rolf Güntel	24	A neg.	1,47	140
10. Volker Merz	27	A pos.	2,36	174
11. Gerhard Müller	26	A pos.	2,44	178
12. Hilek Friedmann	26	A pos.	2,59	199
13. Harry Block	27	A pos.	2,82	217
14. Peter Turan	23	A neg.	2,93	202
15. G.Haberzettel	22	A pos.	2,97	234
16. Egon Helder	22	A pos.	3,27	146
17. Hans Stumpf	35	A pos.	3,32	204
18. Karl Gerlach	25	A pos.	3,65	140
19. Hans Polst	46	A pos.	4,00	308
20. H. Aichinger	44	A pos.	4,09	102
21. Siegfried Will	44	A pos.	4,27	219
22. Rainer Hölscher	30	A pos.	4,33	103
23. W. Aichinger	24	A pos.	4,78	139
24. Martin Tuffner	25	A pos.	4,79	228
25. Rudolf Feder	29	A pos.	5,26	213
26. F. Scheder	38	A neg.	5,42	94
27. H. Willenberg	39	A pos.	5,44	161
28. G. Hilzinger	22	A neg.	5,74	208
29. Alois Pittner	45	A pos.	6,22	231

Frauen

1. I.Pfeifenberger	26	A pos.	1,37	119
2. Hedwig Münch	51	A pos.	1,94	183
3. Anna Herlitzer	45	A pos.	2,01	132
4. H. Fischer	28	A pos.	3,18	116
5. Elke Elzer	31	A pos.	4,02	186
6. Anna Stock	65	A pos.	4,04	197
7. Brigitte Cerny	24	A pos.	4,09	181
8. Angelika Käppel	20	A pos.	4,87	168
9. A. Friedrich	28	A pos.	6,66	177

Mittlerer Typ = Gruppe II

Männer

1. Günther Fröbel	41	A pos.	11,01	213
2. Walter Hübner	60	A pos.	11,66	208
3. Walter Heigl	28	A pos.	13,04	234
4. Peter Prietz	34	A pos.	13,96	222
5. Walter Popp	24	A pos.	14,99	203
6. Franz Roth	60	A pos.	17,37	192
7. Hans Hermann Hann	48	A pos.	17,84	235
8. Rolf Zimmer	27	A pos.	17,94	174
9. Joachim Schleja	24	A pos.	18,70	202
10. W. Uffinger	38	A pos.	19,01	184
11. Georg Bindl	25	A pos.	20,55	119
12. Peter Guthlein	40	A pos.	22,32	199
13. Klaus Warter	35	A pos.	22,56	174
14. Helmut Lambert	50	A pos.	22,99	232

Frauen

1. Martha Habegger	67	A pos.	12,45	135
2. H. Mißbach	49	A pos.	15,75	193
3. Ulla Lang	27	A neg.	15,98	210
4. Johanna Hentzel	33	A pos.	18,90	110
5. Marga Reinig	54	A pos.	19,66	126
6. Anita Löwel	21	A pos.	21,05	175
7. Ingrid Meixner	22	A pos.	22,17	158
8. Inge Freimark	29	A pos.	22,35	213
9. Marianne Wagner	45	A pos.	23,59	159

Hoher Typ = Gruppe III

Männer

1. Otto Höhn	52	A pos.	35,74	218
2. Rainer Holl	30	A pos.	35,76	222
3. H. Pregartner	34	A pos.	36,99	238
4. Anton Stresser	49	A pos.	37,94	204
5. Jürgen Frohlich	19	A pos.	38,38	147

Frauen

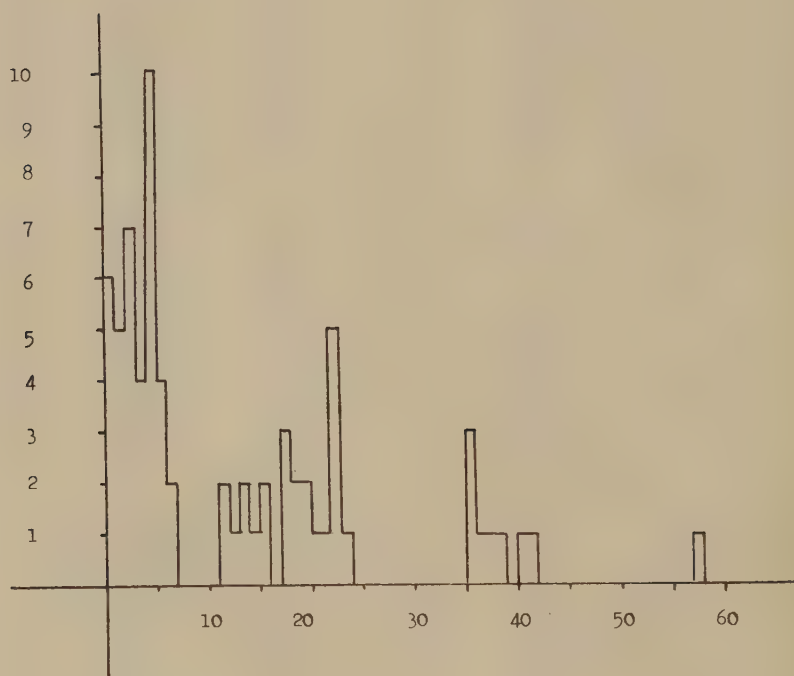
1. I. Frankenberger	35	A pos.	35,53	178
2. Hermine Fink	35	A pos.	40,59	185
3. Margit Spiel	28	A pos.	41,06	113
4. B. Kosmowski	25	A pos.	57,78	173

Abb. 1a

H ä u f i g k e i t s v e r t e i l u n g

der Cholinesterase-Restaktivität von 70
nicht verwandten Personen der Blutgruppe A

Anzahl der Personen



Cholinesterase-Restaktivität
in % der Ausgangsaktivität

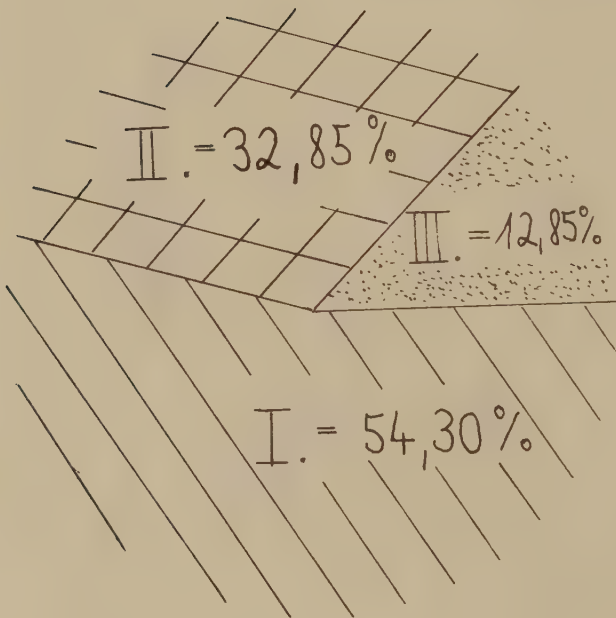
Die Häufigkeitsverteilung ist in Form eines Histogrammes dargestellt, bei dem die gruppierten Merkmalswerte (Cholinesterase-Restaktivität) auf der Abszisse, in einem Klassenintervall von 1 und die Häufigkeiten (Anzahl der Personen) auf der Ordinate abgetragen wurden. Das Rechteck über einem bestimmten Abszissenabschnitt ist Ausdruck für die in der Gruppe beobachteten Häufigkeiten.

Aus dieser graphischen Darstellung zeigt sich eine deutliche Aufteilung in drei Gruppen, die sich in den Grenzbereichen nicht überlappen.

Abb. 1b

Verteilung der Personen auf die
3 Aktivitätsgruppen

I	Gruppe	38 Personen	54,30 %
II	Gruppe	23 Personen	32,85 %
III	Gruppe	9 Personen	12,85 %



3. Auswertung

Bei den Untersuchungen der Cholinesterase-Restaktivität von Seren der Blutgruppe A nach Inkubation von E 600, wies die Gruppe niedriger E 600-spaltender Aktivität eine durchschnittliche Restaktivität von 3,11 %, die mittlere Gruppe eine durchschnittliche Restaktivität von 18,08 % und die hohe Gruppe von 39,97 % auf.

Verteilung der Paraoxonase-Typen der Blutgruppe A

Gruppe I:	niedriger Typ	38 Personen	54,30 %
Gruppe II:	mittlerer Typ	29 Personen	32,85 %
Gruppe III:	hoher Typ	9 Personen	12,85 %

GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, LINDORF, PETENYI, FLÜGEL, FISCHER und HILLER stellten folgende Verteilung bei 192 gesunden nicht verwandten Personen fest (1972).

Verteilung (keine Beziehung zur Blutgruppe)

Gruppe I	128 Personen	66,6 %
Gruppe II	46 Personen	24,0 %
Gruppe III	18 Personen	9,4 %

Eine ähnliche Verteilung fanden auch SCHRAMM, SCHWARZFISCHER und ZIMMER bei 150 Untersuchungen heraus.

Gruppe I:	78 Personen	52 %
Gruppe II:	37 Personen	24 2/3 %
Gruppe III:	35 Personen	23 1/3 %

Bei allen Untersuchungen war eine deutliche Häufung der Typenverteilung zu niedrigen Gruppen hin zu bemerken. Eine

deutliche, von den Normalkollektiven abweichende Tendenz bei Angehörigen der Blutgruppe A war bei diesen Untersuchungen nicht festzustellen. Diese Tendenz muß jedoch noch an wesentlich größeren Kollektiven und unter den verschiedenen Aspekten auf Stichhaltigkeit geprüft werden.

Statistische Aussage

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes kann statistisch kein Unterschied zwischen den Häufigkeitsverteilungen der drei Serumtypen in den einzelnen Studien nachgewiesen werden, wenn man für den Nachweis eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % zuläßt.

IV. Diskussion und Zusammenfassung

Die vorliegenden Werte sind ein Beitrag zur Aufklärung der Verteilung der drei Serum-Typen in der Bevölkerung und deren Koppelung mit anderen genetisch determinierten Faktoren des menschlichen Blutes.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß niedrige, mittlere und hohe Paraoxonase-Aktivität nicht mit der Blutgruppe A genetisch gekoppelt sind. Das bedeutet, daß die Verteilungsquote der einzelnen Aktivitätsgruppen bei Seren der Blutgruppe A derjenigen der Gesamtbevölkerung entspricht. Der endgültige Beweis dieser Behauptung muß jedoch noch an einer bedeutend größeren Anzahl von Blutseren bekannter Blutgruppen nachvollzogen werden. Endgültige Klarheit über eine genetische Koppelung des Paraoxonase-Typus und der Blutgruppe A können nur Familienuntersuchungen bringen, bei denen Blutgruppe und Aktivitätsgrad der Cholinesterase in der 1. Generation in Verteilung und in Abhängigkeit von der Elterngeneration geprüft werden.

V. Literaturverzeichnis

1. AMMON, R.:
Die fermentative Spaltung des Acetylcholins
Pflügers Arch. ges. Physiol. 233, 486 (1934)
2. FRIEDBERG, K.D. und F. SAKAI:
Spezifischer Nachweis von Vergiftungen mit
Alkylphosphaten (E 600, E 605, Systox) im Blut
und Hirngewebe mit Hilfe eines fermentreak-
tivierenden Antidots (Pyridin-Aldoxim-Methyl-
jodid, PAM)
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 47, 580 (1958)
3. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., W. BAUMGARTNER,
M. PETENYI, H. BURGIS, H.H. LINDORF und H. METZNER:
Korrelation zwischen der unterschiedlichen Ver-
giftbarkeit der Serum-Cholinesterase durch E 600
und der Aktivität des E 600-spaltenden Enzym-
Systems in menschlichen Seren
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)
4. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M. und H.H. LINDORF:
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-
Cholinesterasen mit Alkylphosphaten
Vortrag auf der 48. Tagung der deutschen Gesell-
schaft für Rechtsmedizin in Berlin, 6. - 9.10.1969
5. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., H.H. LINDORF,
M. PETENYI, M. FLOGEL, TH. FISCHER und TH. HILLER:
Genetisch determinierte Polymorphismus der
menschlichen Serum-Paraoxonase (E.C.3.1.1.2.)
Humangenetik 17, 331 (1973)

6. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., M. PETENYI, M. FLOGEL,
H. BURGIS, B. DIETZEL, M. METZNER, H. NIRSCHL und
O. RENNER:
Zur Spezifität der menschlichen Serumparaoxonase
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. Bd. 354 S. 337-340, März 1973
7. GELDMACHER-v. MALLINCKRODT, M., U. RABAST und
H.H. LINDORF:
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-
Cholinesterasen mit E 600 (0,0-Diäthyl-0-
-(p-nitrophenyl)-phosphat)
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)
8. HEATH, D.F.:
Organophosphorus poisons.
Oxford-London-New York-Paris: Pergamon 1961
9. KIMMERLE, G. und D. LORKE:
Die Toxikologie der insektiziden Phosphorsäureester
Pflanzenschutznachrichten Bayer 21, 111 (1968)
10. KIRSCH, K.:
Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-
-phosphat (E 600) durch menschliches Serum
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 41 (1967)
11. ROSIVAL, VROBOVSKY and SELECKY:
Toxikologia a farmakoboidynamika organo-
fosforovích zlucenin, Bratislava 1959
Zit. nach KIMMERLE und LORKE, 1968
12. SCHRADER, G.:
Die Entwicklung neuer insektizider Phosphor-
säure-Ester.
Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie, 1963

13. SOLLMANN, E.:
Manometrische Methoden zur Untersuchung des Gewe-
stoffwechsels
In: Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-
Chemischen Analyse, hrsg. von K. Lang und E. Lehn-
artz, Bd. VI A, Teil A. Berlin-Göttingen-Heidelberg-
New York: Springer 1964
14. WHITTAKER, M.:
The pseudocholinesterase variants. Differentiation
by means of alkyl alcohols
Acta genet. (Basel) 18, 325 (1968)
15. OBIRI, F.:
Untersuchungen zur quantitativen Erfassung der
unterschiedlichen Reaktion menschlicher Serum-
Cholinesterasen mit E 600 (0,0-Diäthyl-0-(p-
nitrophenyl)-phosphat).
Erlangen, Med. F. Diss. (1973)

Herrn Professor Dr. H.B. Wuermeling danke ich für den Arbeitsplatz, den er mir in seinem Institut zur Verfügung stellte, und für die freundliche Übernahme des Korreferates.

v

Herzlich möchte ich mich bei Frau Professor Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt bedanken für die Oberlassung des Themas, ihre unermüdliche intensive Unterstützung bei der Lösung und Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Dipl.-Math. Neumaier danke ich für die statistische Überprüfung meiner Ergebnisse.

Lebenslauf

Personalien: Rolf Zimmer, geb. am 22.10.1947 in Heidelberg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Vater: Robert Zimmer, Betriebsinspektor bei
der Bundesbahn

Mutter: Irma Zimmer, geb. Stahl

Ausbildung: Grundschule: von 1954 bis 1959

in Heidelberg-Wieblingen

Höhere Schule: 1959 bis 1967 Neusprachliches Gymnasium
in Heidelberg

Reifezeugnis: des neusprachlichen Gymnasiums des
Englischen Institutes in Heidelberg
vom 20. Juni 1967

Universität: Im WS 1967/68 Studium von Sport und
Biologie in Heidelberg.
Seit SS 1968 Studium der Zahnmedizin
an der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg.

Prüfungen: Naturwissenschaftliche Vorprüfung
am 5. März 1969
Zahnärztliche Vorprüfung am 23. März 1971
Zahnärztliches Staatsexamen am
21. Dezember 1973

Copie - Center 2000

852 ERLANGEN • Obere Karlstr. 30